



Marc Righini*
Grégoire Le Gal**

Diagnostic positif de la maladie veineuse thromboembolique

Le diagnostic de la maladie veineuse thromboembolique s'est grandement simplifié. Des stratégies diagnostiques fondées sur des examens non invasifs ont été développées et validées qui permettent d'éviter le recours aux examens de référence historiques que sont la phlébographie pour la thrombose veineuse profonde et l'angiographie pulmonaire pour l'embolie pulmonaire.

Ce qui est nouveau

L'avènement des « téléphones intelligents » a permis de simplifier l'utilisation de la probabilité clinique en mettant le calcul des scores à portée de main du médecin.

Une étude pragmatique avec suivi a démontré la sécurité diagnostique de l'utilisation d'un seuil de D-dimères ajusté à l'âge (seuil ajusté = âge du patient multiplié par 10 après 50 ans) pour l'exclusion de l'embolie pulmonaire (par exemple, seuil à 740 ng/mL pour un patient de 74 ans).

L'utilisation de tomodensitomètres de plus en plus perfectionnés conduit à diagnostiquer de plus en plus d'embolies pulmonaires distales (branches de division sous-segmentaires), dont la relevance clinique est débattue.

Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire : quand y penser ?

Les symptômes évocateurs de thrombose veineuse profonde sont liés à la gêne du retour veineux par la thrombose, et à l'inflammation qui en résulte. Les symptômes et signes cliniques les plus classiquement rapportés sont une douleur du mollet, un œdème, une rougeur, une chaleur, une cyanose plantaire déclive, une circulation collatérale, une douleur à la palpation des trajets veineux. Ces signes cliniques sont souvent d'apparition rapide et unilatérale. Ils peuvent être tous présents, mais ils sont plus souvent isolés. La difficulté réside dans le grand nombre de diagnostics différentiels (dermo-hypodermite, pathologie musculo-tendineuse, kyste de Baker), et du caractère peu sensible et spécifique de chacun de ces symptômes et signes d'examen pris isolément.

De même, les symptômes et signes d'examen de l'embolie pulmonaire sont communs à de nombreuses pathologies cardio-pulmonaires : la dyspnée, la douleur thoracique et la syncope sont les principaux signes d'appel. La douleur thoracique est typiquement d'allure pleurale, augmentée à la toux et à l'inspiration profonde. Elle peut être reproduite à la palpation, et la présence de ce signe ne doit pas faire exclure l'embolie pulmonaire. À l'examen clinique, la tachycardie est la plus constante mais n'est pas toujours présente. L'auscultation cardiaque et pulmonaire est le plus souvent normale. L'hémoptysie et les signes cliniques de thrombose veineuse profonde sont plus spécifiques, surtout chez le sujet jeune.

Les arguments de terrain sont également à prendre en compte. La survenue de symptômes doit faire évoquer le diagnostic dans les situations suivantes : chirurgie, traumatisme ou hospitalisation

* Division d'angiologie et d'hémostase, Hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse.

** Département de médecine interne et de pneumologie et CIC Inserm 1412, université de Brest, Brest, France ; institut de recherche de l'hôpital d'Ottawa, université d'Ottawa, Ottawa, Canada.
gregoire.legal@chu-brest.fr
marc.righini@hcuge.ch

récents, cancer actif, antécédent personnel ou familial de maladie thromboembolique veineuse, prise d'un traitement hormonal, grossesse et post-partum, long voyage. Toutefois, dans la moitié des cas, aucun de ces facteurs de risque n'est retrouvé.

La question principale pour le clinicien est alors de savoir chez quels patients entreprendre une stratégie diagnostique. La définition retenue dans la plupart des études est la présence d'une « *dyspnée et/ou d'une douleur thoracique brutale ou d'aggravation récente en l'absence de diagnostic alternatif évident* ». ¹ La peur de manquer un diagnostic d'embolie pulmonaire a conduit à abaisser le seuil de suspicion de la maladie et explique probablement une diminution de la proportion d'embolies pulmonaires confirmées parmi les patients suspects.

Stratégies diagnostiques

Probabilité clinique

Une fois le diagnostic évoqué, la première étape est l'évaluation de la probabilité clinique. En effet, il n'existe pas de test diagnostique à la fois simple, non invasif, parfaitement sensible et spécifique. Par conséquent, il est nécessaire d'interpréter les tests diagnostiques à la lumière de la probabilité clinique pour obtenir un diagnostic de certitude.

Cette évaluation de la probabilité clinique peut être faite de manière empirique ou à l'aide de scores. Même si elle est moins reproductible, l'évaluation empirique par les médecins experts s'avère aussi fiable que les scores. L'avantage des scores de prédiction est de fournir une évaluation standardisée, fiable et reproductible même pour des médecins moins expérimentés. Les scores sont construits par analyse multivariée de grandes bases de données. Ils contiennent les facteurs de risque et les signes cliniques les plus fortement et indépendamment associés à la maladie. Le nombre de points attribué à chaque variable est dépendant de la force de l'association avec le diagnostic dans le modèle multivarié. Le nombre total de points permet de classer les patients en deux ou trois groupes de probabilité clinique, avec une prévalence croissante de la maladie. Les scores de probabilités cliniques fréquemment utilisés figurent dans le tableau p. 178. Une question fréquemment posée concerne le choix du score. Les scores s'avèrent équivalents en termes de performances. ² En revanche, il faut insister sur l'importance d'implémenter l'utilisation des scores en pratique. Une étude menée dans plusieurs centres d'urgence en France a montré que la non-utilisation d'un score était associée à un nombre plus important de diagnostics inappropriés et de récurrences thromboemboliques dans le suivi à 3 mois. ³ Une limite souvent avancée à l'utilisation des scores est la difficulté de mémoriser les variables et le nombre de points correspondant. Ainsi, des versions simplifiées attribuant un point à chaque item ont été proposées

et validées. Plus récemment, la disponibilité accrue des téléphones intelligents et des applications médicales permet une utilisation très simple de ces scores et de guider le clinicien dans la prise en charge. Une étude randomisée récente a montré une amélioration significative de la qualité de la démarche diagnostique quand de tels outils sont utilisés. ⁴

Dosage des D-dimères

Les D-dimères sont un produit de dégradation de la fibrine, très sensible à la présence d'un thrombus. Ainsi, ils sont quasiment toujours élevés chez les patients avec une maladie thromboembolique aiguë. Bien que la sensibilité des D-dimères ELISA ou turbidimétriques soit supérieure à 95 %, leur utilisation est restreinte aux patients ayant une probabilité clinique non forte, ce qui permet d'assurer une très forte valeur prédictive négative (théorème de Bayes). Un test négatif, c'est-à-dire inférieur au seuil usuel de 500 ng/mL chez un patient ayant une probabilité clinique non forte, permet l'exclusion d'une maladie thromboembolique aiguë, ce qui a été validé dans de multiples études prospectives. ⁵ Bien que le taux de D-dimères soit proportionnel à la taille du caillot, et qu'il soit donc possible d'avoir un taux de D-dimères négatif en présence d'une thrombose distale ou d'une embolie sous-segmentaire isolée, cela ne diminue en rien l'intérêt du test. En effet, les patients suspects de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire avec des D-dimères négatifs ont un taux d'événement thromboembolique à 3 mois de moins de 0,5 %. Le couple probabilité clinique et D-dimères permet habituellement d'écarter le diagnostic de façon entièrement non invasive chez 30 à 40 % des patients vus en ambulatoire pour une suspicion de thromboembolie. Les patients ayant une probabilité clinique forte ou des D-dimères positifs nécessitent la réalisation d'une imagerie.

Imagerie de la thrombose veineuse profonde

L'écho-Doppler avec compression veineuse s'est imposée comme examen de premier choix pour le diagnostic de thrombose veineuse profonde. Le principal critère diagnostique est l'incompressibilité de la veine lors du test de compression réalisé avec la sonde d'échographie. Il est parfois possible de visualiser directement l'échogénicité liée à la présence du thrombus. L'absence de flux en Doppler est souvent utilisée comme aide diagnostique pour détecter une thrombose iliaque suspendue et est également utilisée pour corroborer un test de compression positif au niveau des veines distales.

Deux approches existent dans le monde : certains centres réalisent une échographie de l'ensemble du réseau veineux profond proximal et distal ; d'autres limitent l'exploration au réseau profond proximal, éventuellement répété quelques jours plus tard, pour exclure l'extension d'une éventuelle thrombose distale non diagnostiquée au cours du premier examen. Les deux approches

Scores de Wells et de Genève pour l'évaluation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire					
Score de Genève révisé		Simplifié	Score de Wells		Simplifié
Variable	Points	Points	Variable	Points	Points
Âge > 65 ans	1	1	Signes et symptômes d'une TVP	3	1
Antécédent de TVP ou EP	3	1	Diagnostic alternatif moins probable qu'une EP	3	1
Chirurgie ou fractures des membres inférieurs dans le mois précédent	2	1	FC >100 batt/min	1,5	1
Cancer actif	2	1	Immobilisation ou chirurgie dans le mois précédent	1,5	1
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	3	1	Antécédent de TVP ou EP	1,5	1
Hémoptysie	2	1	Hémoptysie	1	1
FC 75 à 94 batt/min	3	1	Néoplasie	1	1
FC > 94 batt/min	5	1			
Douleur à la palpation d'un membre inférieur suspect de TVP avec œdème unilatéral	4	1			
Probabilité clinique Faible : 0 à 3 points Intermédiaire : 4 à 10 points Forte : ≥ 11 points		Probabilité clinique Faible : 0 à 1 point Intermédiaire : 2 à 4 points Forte : ≥ 5 points	Probabilité clinique En trois classes : Faible : < 2 points Intermédiaire : 2 à 6 points Forte : > 6 points En deux classes : Unlikely : ≤ 4 points Likely : > 4 points		Probabilité clinique En deux classes : Unlikely : ≤ 1 point Likely : > 1 point

EP : embolie pulmonaire ; FC : fréquence cardiaque ; TVP : thrombose veineuse profonde.

ont été comparées dans des essais randomisés et ont montré une sécurité d'exclusion diagnostique comparable, avec néanmoins une plus grande proportion de thrombose veineuse profonde diagnostiquée quand un écho-Doppler complet était utilisé.^{6, 7} En France, l'examen habituellement pratiqué par les médecins vasculaires est un écho-Doppler complet unique des veines proximales et distales. Dans de très rares situations avec une très forte suspicion clinique et lorsque le confluent ilio-cave n'a pas pu être correctement dégagé en échographie, une tomodensitométrie (TDM) avec des temps veineux tardifs peut compléter la démarche diagnostique.

Imagerie de l'embolie pulmonaire

L'angio-tomodensitométrie (angio-TDM) thoracique s'est imposée comme examen de référence dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire. Plusieurs études prospectives ont montré la sécurité d'exclure l'embolie pulmonaire sur la base d'une angio-TDM négative chez les patients ayant une probabilité clinique non forte mais des D-dimères positifs, et chez

les patients ayant une probabilité clinique forte.^{8, 9} En outre, l'angio-TDM, quand elle est négative, permet parfois de poser un diagnostic alternatif. Cet examen n'est pas toujours réalisable (insuffisance rénale) et parfois non conclusif. En outre il est associé à une irradiation conséquente. Les stratégies diagnostiques fondées sur la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion, qui ont été correctement validées, sont alors utilisables.¹⁰⁻¹² Il faut souligner l'importance de respecter l'algorithme diagnostique (combinaison avec la probabilité clinique, les D-dimères, l'écho-Doppler) et les critères d'interprétation de la scintigraphie.

La présence d'une thrombose veineuse profonde diagnostiquée en écho-Doppler permet également de retenir le diagnostic d'embolie pulmonaire, à condition qu'il s'agisse d'une thrombose veineuse profonde proximale.¹³

Les examens diagnostiques peuvent être réalisés dans les 24 à 48 heures suivant la suspicion, sous réserve que le patient puisse être traité par anticoagulants dans l'attente du résultat des examens.

Intérêt actuel des D-dimères

- Les D-dimères sont les produits de dégradation du thrombus par la fibrinolyse. Ils peuvent être mesurés sur une simple prise de sang.
- Le test des D-dimères a été développé comme un test d'exclusion, « filtre » à la réalisation des examens d'imagerie. Les tests ELISA et turbidimétriques ont une sensibilité élevée qui permet d'exclure avec sécurité le diagnostic de maladie veineuse thromboembolique, sauf quand la probabilité pré-test est forte. La plupart des tests commerciaux utilisent un seuil de 500 ng/mL. Des tests moins sensibles existent, mais qui sont peu utilisés en Europe.
- Il est donc important de connaître le test de D-dimères utilisé et ses performances.
- De nombreuses études prospectives ont validé cette indication, avec un taux d'événements thromboemboliques

très faible chez les patients chez lesquels le diagnostic de maladie thromboembolique veineuse était exclu sur la base d'un test de D-dimères négatif et d'une probabilité clinique non forte.

- En revanche, les D-dimères ne sont pas spécifiques, et augmentent dans de nombreuses situations cliniques : inflammation, infection, infarctus, patient âgé, grossesse, postopératoire.
- Ainsi, un test positif ne doit pas faire suspecter la maladie veineuse thromboembolique en l'absence de signe clinique. En cas de suspicion de thromboembolie, un test positif ne permet pas de confirmer le diagnostic, mais doit faire poursuivre les explorations (imagerie).
- L'utilité des D-dimères est réduite dans les situations associées à une augmentation des D-dimères. Cela prive ces patients

de la possibilité de bénéficier d'une exclusion du diagnostic rapide et sans imagerie.

- Récemment, un seuil de D-dimères ajusté à l'âge a été validé dans la suspicion d'embolie pulmonaire : chez les patients de plus de 50 ans, un taux de D-dimères inférieur à leur âge multiplié par 10 (par exemple inférieur à 830 pour un patient de 83 ans) permet d'exclure de façon sûre le diagnostic en cas de probabilité clinique non forte, et d'augmenter la proportion de patients avec test négatif. Une étude de validation utilisant ce seuil ajusté à l'âge dans la suspicion de thrombose veineuse profonde reste à réaliser. •

Limites des stratégies actuelles et perspectives

Les stratégies décrites ci-dessus ont été développées au cours des 20 dernières années et représentent une simplification considérable de l'approche diagnostique de la maladie veineuse thromboembolique (v. figure). Néanmoins, ces stratégies ne bénéficient pas à l'ensemble des patients, et leur développement pose de nouveaux défis.

Un certain nombre de situations cliniques sont associées à une augmentation des D-dimères en l'absence de maladie thromboembolique aiguë. C'est le cas des sujets âgés, des femmes enceintes, des patients ayant des antécédents de maladie veineuse thromboembolique, des patients hospitalisés ou encore de patients ayant un cancer actif. Du fait de l'élévation des D-dimères, l'utilisation de tests d'imagerie est nécessaire chez la majorité de ces patients, alors même qu'ils sont souvent plus fragiles et qu'un diagnostic non invasif serait souhaitable. Chez les patients âgés ayant une suspicion d'embolie pulmonaire, par exemple, la proportion de tests D-dimères négatifs au seuil habituel de 500 ng/mL est inférieure à 5 % après 80 ans

contre plus de 50 % chez les patients de moins de 40 ans. Récemment, un seuil de D-dimères ajusté à l'âge a été proposé : une étude rétrospective a montré qu'après 50 ans le seuil optimal pour exclure une embolie pulmonaire égalait l'âge du patient multiplié par 10 (seuil de négativité des D-dimères à 620 ng/mL pour un patient de 62 ans ; 750 ng/mL pour un patient de 75 ans, etc.).¹⁴ Une étude de validation prospective récente a démontré la sécurité de l'utilisation de ce seuil, avec un taux d'événements thromboemboliques très faible chez des patients avec des D-dimères inférieurs au seuil adapté à l'âge. Surtout, l'utilisation de ce seuil de D-dimères adapté à l'âge permettait de multiplier par 5 la proportion de patients âgés de plus de 75 ans chez qui les D-dimères permettaient l'exclusion du diagnostic sans examen d'imagerie.¹⁵ Des approches similaires sont en cours de développement pour les patients âgés suspects de thrombose veineuse profonde et dans d'autres situations comme la grossesse, par exemple.

Chez les patients ayant un antécédent thromboembolique, les D-dimères sont souvent élevés, et le recours à l'imagerie

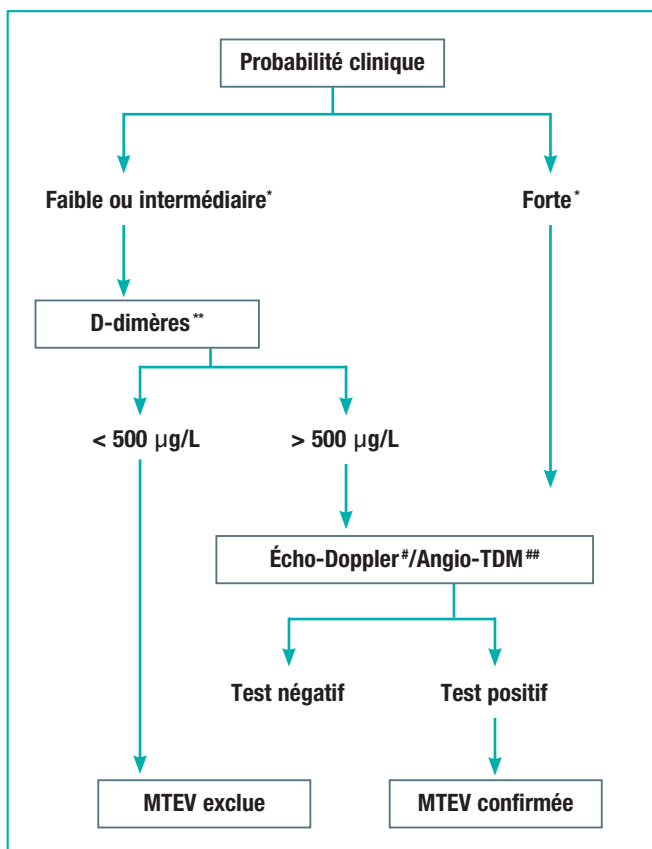


FIGURE Représentation schématique des stratégies diagnostiques de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde

* Unlikely/Likely : également possible.

** En cas de suspicion d'embolie pulmonaire, il est possible d'utiliser le seuil ajusté à l'âge (âge x 10 après 50 ans). Non validé pour la suspicion de thrombose veineuse profonde.

Écho-Doppler avec compression veineuse.

Angiotomodensitométrie.

MTEV : maladie veineuse thromboembolique ; TDM : tomodesitométrie.

est souvent nécessaire. Or l'interprétation des examens d'imagerie est compliquée par la fréquence des thromboses ou embolies résiduelles, qu'il est parfois difficile de distinguer d'un événement récent. Des caractéristiques d'imagerie des thrombus ou embolies anciens sont proposées mais la sécurité d'exclure le diagnostic de récurrence sur la base de ces critères n'a pas été évaluée. En revanche, si un examen de référence antérieur est disponible, il est possible d'écarter la récurrence quand les images actuelles et anciennes se révèlent superposables.¹⁶

La simplification des stratégies s'est accompagnée d'une diminution du seuil de suspicion de la maladie par les cliniciens, et donc d'une diminution de la prévalence de la maladie chez les patients testés et d'une augmentation du nombre d'examens à réaliser pour diagnostiquer un épisode. Ainsi, alors qu'au début des années 1990 le diagnostic était confirmé chez un

patient sur 3, cette proportion a chuté à 1 patient sur 5 en Europe, voire 1 patient sur 10 ou 20 en Amérique du Nord. Cela pose la question de savoir quand peut-on ne pas suspecter une embolie pulmonaire chez un patient se présentant aux urgences pour dyspnée ou douleur thoracique. Certains investigateurs américains ont développé des scores d'exclusion qui permettent d'écarter la maladie sans qu'aucun test diagnostique ne soit réalisé.¹⁷ Malheureusement, cette règle validée aux États-Unis ne paraît pas utilisable en Europe, vraisemblablement du fait de la prévalence plus élevée de la maladie.

Un autre défi posé par les stratégies diagnostiques et l'amélioration des examens d'imagerie est la détection de caillots de petite taille, dont la relevance clinique est discutée. Aux membres inférieurs, l'écho-Doppler permet la visualisation de thromboses jambières. Toutefois, les stratégies se limitant à une exploration des veines proximales ne semblent pas associées à un risque thromboembolique plus élevé, soulevant la question de la pertinence du traitement de ces thromboses distales. Un essai randomisé est en cours pour tenter de répondre à cette question.

Similairement, l'utilisation des tomodesitomètres multidétecteurs est associée à l'augmentation du diagnostic d'embolie pulmonaire périphérique. Des données épidémiologiques suggèrent que ces améliorations technologiques se sont accompagnées d'une modification du spectre de la maladie, avec une augmentation de formes moins sévères. À nouveau, l'utilité du traitement anticoagulant dans cette situation est débattue, dans la mesure où les embolies les plus distales n'étaient ni visualisées ni traitées quand une scintigraphie ou une TDM de première génération était utilisée. L'abstention thérapeutique chez certains patients ayant une embolie pulmonaire sous-segmentaire isolée (sans thrombose veineuse profonde associée) est en cours d'évaluation.

Conclusion

En conclusion, les stratégies diagnostiques de la maladie veineuse thromboembolique se sont grandement simplifiées au cours des dernières décennies. Des améliorations sont toujours attendues pour des sous-groupes de patients particuliers peu étudiés jusqu'à présent (sujets âgés, femmes enceintes). Enfin, alors que les stratégies se sont jusqu'ici concentrées sur l'exclusion diagnostique, elles sont probablement devenues trop sensibles et ont modifié le spectre de la maladie. De même, le seuil de suspicion optimal, permettant de ne pas rater un diagnostic de thromboembolie potentiellement fatale sans exposer un trop grand nombre de patients à des examens d'imagerie invasifs et coûteux, reste à déterminer. •

M. Righini déclare n'avoir aucun lien d'intérêts. G. Le Gal déclare participer à des essais cliniques et avoir fait des conférences pour les entreprises Bayer, bioMérieux, Boehringer, GSK, Leo Pharma, Pfizer et Sanofi.

POUR LA PRATIQUE

- Le diagnostic de maladie veineuse thromboembolique repose sur l'utilisation séquentielle de tests diagnostiques dans le cadre d'algorithmes standardisés, basés sur la probabilité pré-test de la maladie.
- Plusieurs algorithmes diagnostiques sont disponibles et ont été validés dans des études pragmatiques avec suivi.
- Pour la thrombose veineuse profonde, les stratégies se basent sur la probabilité clinique, les D-dimères, et l'écho-Doppler avec compression veineuse complète unique, ou proximale sériée.
- Pour l'embolie pulmonaire, les stratégies se basent sur la probabilité clinique, les D-dimères, l'angio-tomodensitométrie thoracique ou la scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion.
- Le traitement des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires distales reste controversé.
- Chez les patients âgés, les D-dimères ajustés à l'âge permettent de diminuer le recours aux examens complémentaires ; chez les patients ayant un épisode antérieur, le diagnostic devrait reposer sur la comparaison avec les imageries antérieures.

RÉSUMÉ Diagnostic positif de la maladie thromboembolique veineuse

Le diagnostic de la maladie veineuse thromboembolique repose sur l'utilisation séquentielle de tests diagnostiques dans le cadre d'algorithmes validés, stratifiés sur la probabilité pré-test. Les principaux tests utilisés sont les D-dimères et l'écho-Doppler avec compression pour la thrombose veineuse profonde ; les D-dimères, l'angio-tomodensitométrie multibarrettes ou la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion pour l'embolie pulmonaire. Ces algorithmes permettent d'éviter le recours aux examens diagnostiques de référence historique (angiographie pulmonaire et phlébographie). De nombreux défis persistent, parmi lesquels l'abaissement du seuil de suspicion clinique, la prise en charge des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires distales, et les stratégies dans les situations particulières : sujets âgés, femmes enceintes, patients avec épisode antérieur de maladie thromboembolique.

SUMMARY Diagnosis of venous thromboembolism

The diagnosis of venous thromboembolism relies on the sequential use of diagnostic tests, in validated diagnostic algorithms, based on the prior assessment of the pretest probability. Main diagnostic tests are D-Dimer and lower limb vein compression ultrasonography for deep vein thrombosis; and D-Dimer, computed tomography pulmonary angiography or lung ventilation perfusion scan for pulmonary embolism. These diagnostic strategies allow avoiding the use of the historical reference tests for venous thromboembolism, i. e. phlebography and pulmonary angiography. Several challenges persist, including the diminution in the prevalence of the disease among suspected patients, the management of small/distal vein thrombosis and pulmonary emboli, and diagnostic strategies in special populations, such as elderly patients, pregnant women, and patients with a prior episode of venous thromboembolism.

RÉFÉRENCES

1. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760-8.
2. Ceriani E, Combescurre C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70.
3. Roy P-M, Meyer G, Vielle B, et al., for the EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:157-64.
4. Roy PM, Durieux P, Gillaizeau F, et al. A computerized handheld decision-support system to improve pulmonary embolism diagnosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:677-86.
5. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101:886-92.
6. Bernardi E, Camporese G, Buller HR, S et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:1653-9.
7. Gibson NS, Schellong SM, Kheir DY, et al. Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep venous thrombosis: a prospective management study. *J Thromb Haemost* 2009;7:2035-41.
8. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
9. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:1343-52.
10. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-5.
11. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
12. Salaun PY, Couturaud F, Le Duc-Pennec et al. Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2011;139:1294-8.
13. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95:963-6.
14. Douma RA, le Gal G, Sohne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010;340:c1475.
15. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-24.
16. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, et al. Validation of a diagnostic approach to exclude recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2009;7:752-9.
17. Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, Courtney DM. Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter US study. *Ann Emerg Med* 2002;39:144-52.